



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (20) 1048742 A

(51) 4 С 07 Д 471/04; А 61 К 31/395

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

РОССОИССР

БИБЛИОТЕКА

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 3268639/23-04

(22) 30.03.81

(46) 23.12.86. Бюл. № 47

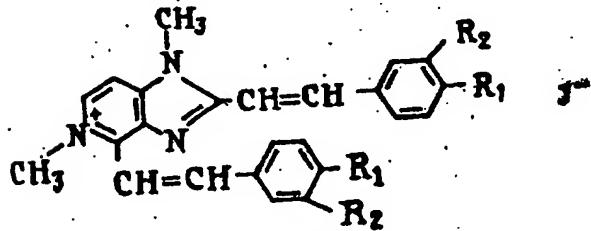
(71) Институт физико-органической  
химии и углехимии АН Украинской ССР  
и Запорожский государственный меди-  
цинский институт

(72) Ю.М. Ютилов, А.Г. Игнатенко,  
Л.Е. Михайлова и В.В. Кириченко

(53) 547.859(088.8)

(54) 2,4-ДИСТИРИЛПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО  
[4,5-С]ПИРИДИНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ БАКТЕ-  
РИОСТАТИЧЕСКОЙ И ФУНГИСТАТИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТЬЮ

(57) 2,4-ДИСТИРИЛПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО  
[4,5-С]ПИРИДИНИЯ общей формулы



где а) R<sub>1</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=H;

б) R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>,  
обладающие бактериостатической и  
фунгистатической активностью.

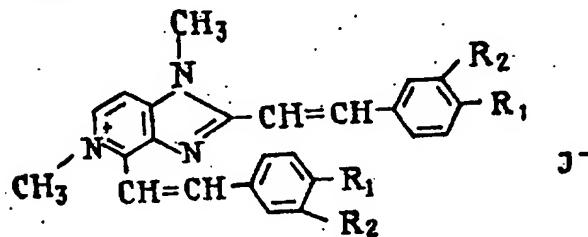
(19) SU (20) 1048742 A

Изобретение относится к новым химическим соединениям ряда имидазо-пиридина, а именно к 2,4-дистирил-производным имидазо[4,5-с]пиридиния, которые проявляют бактериостатическую и фунгистатическую активность и могут быть использованы в химико-фармацевтической промышленности.

В патентной литературе описан 5-додецил-1-метилимидазо[4,5-с]пиридинийбромид, проявляющий antimикробную и фунгистатическую активность. Однако он обладает высокой токсичностью (ЛД<sub>50</sub>=13 мг/кг).

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Поставленная цель достигается опи-сываемыми 2,4-дистирилпроизводными имидазо[4,5-с]пиридиния общей фор-мулы



где а) R<sub>1</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=H;  
б) R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>,

которые получают взаимодействием 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида с избытком соответствующего ароматического альдегида в присутствии пиперидина в качестве катализатора.

Пример 1. 2,4-Ди-(п-N',N'-диметиламиностирил)-1,5-диметилимид-1-азо[4,5-с]пиридинийиодид (1а).

0,1 г (3,3·10<sup>-4</sup> моль) 1,2,4,5-тет-раметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида и 0,2 г (13,2·10<sup>-4</sup> моль) п-N',N'-диметиламинонензальдегида растворяют при нагревании в 5 мл н-бутинала, добавляют 0,24 мл (2,4·10<sup>-4</sup> моль) пиперидина и кипятят на масляной бане при температуре 135-145°C 3,5 ч. После охлаждения выпавший осадок вишневого цвета отфильтровывают и промывают эфиром, выход 0,072 г (38,6%), т.пл. 250°C с разложением (н-бутинала).

Спектр ПМР, δ, м.д. (CF<sub>3</sub>COOH): 3,02 [с, -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 3,92 [с, 1(5)-CH<sub>3</sub>]; 4,12 [с, 5(1)-CH<sub>3</sub>]; 7,30-7,55 (м, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- и

-CH=CH-); 7,72 [д, 7(6)-Н, J=6,5 Гц]; 8,43 [д, 6(7)-Н, J=6,5 Гц].

Найдено, %: С 59,7; Н 6,0; N 22,3.

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>J

Вычислено, %: С 59,5; Н 5,7; N 22,4.

Пример 2. 2,4-Ди-(3,4-ди-метоксистирил)-1,5-диметилимидазо-[4,5-с]пиридинийиодид (1б).

Получают аналогично примеру 1, исходя из 0,1 г (3,3·10<sup>-4</sup> моль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида и 0,25 г (1,5·10<sup>-4</sup> моль) 3,4-диметоксибензальдегида, выход 0,15 г (75,8%), вещество светло-коричневого цвета, т.пл. 175-176°C (н-бутинала).

Спектр ПМР (CF<sub>3</sub>COOH, δ, м.д.): 3,60 (с, 2,5-OCH<sub>3</sub>); 3,89 [с, 1(5)-CH<sub>3</sub>]; 4,09 [с, 5(1)-CH<sub>3</sub>]; 6,6-7,23 (м, -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>- и -CH=CH-); 7,69 [д, 7(6)-Н, J=6,5 Гц]; 8,33 [д, 6(7)-Н, J=6,5 Гц].

Найдено, %: С 55,8; Н 5,2; N 20,9.

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>JO<sub>4</sub>

Вычислено, %: С 56,1; Н 5,0; N 21,2.

Бактериостатическую активность соединений изучали методом двукратных разведений на жидкой среде. Для культивирования бактерий использовали бульон Хоттингера (pН 7,2-7,4). Микробная нагрузка для бактерий 5·10<sup>5</sup> клеток агаровой 18-часовой культуры в 1 мл среды. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл.

Для выращивания грибов использовали среду Сабуро (pН 6,0-6,8). Нагрузка 500 тыс. репродуктивных телец в 1 мл. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл. Антимикробную активность соединений по минимальной бактериостатической или микостатической концентрации химических соединений, выраженной в мкг/мл.

Результаты испытаний активности и токсичности приведены в таблице.

Таким образом, 2,4-дистирилпроизводные имидазо[4,5-с]пиридиния общей формулы 1 обладают более широким спектром бактериостатической и фунгистатической активности, чем 5-додецил-1-метилимидазо[4,5-с]пиридинийбромид, а также являются менее токсичными соединениями.

Результаты испытаний на антимикробную и фунгистатическую активность (минимальная бактериостатическая и микостатическая концентрация указаны в мкг/мл).

Штамм микроорганизмов и грибов	2,4-Дистирилпроизводные имидазо[4,5-с]пиридиния	
	1а	1б
Staphylococcus aureus 209 Р	100	более 200
Esherichia coli 675	200	более 200
Shigella Flexneri	50	200
Bacillus anthracoides 1312	6,25	200
Microsporum lanosum 257	50	200
Trichophyton mentag. IMI 124768	50	200
Aspergillus niger BKMF-1119	200	Более 200
Токсичность ПД <sub>50</sub> , мг/кг	44,7±6,05	48,7±2,67

Редактор О. Кузнецова Техред М.Ходанич

Корректор Л. Патай

Заказ 6978/3

Тираж 379

Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4